

(12) Offenlegungsschrift  
(10) DE 101 55 093 A 1

P 1623 WO  
(5) Int. Cl.<sup>7</sup>:  
A 61 K 38/05

39

(21) Aktenzeichen: 101 55 093.6  
(22) Anmeldetag: 9. 11. 2001  
(23) Offenlegungstag: 12. 6. 2003

(71) Anmelder:  
Institut für Medizintechnologie Magdeburg GmbH,  
IMTM, 39120 Magdeburg, DE; Ansorge, Siegfried,  
Prof. Dr., 39291 Hohenwarthe, DE; Gollnick, Harald,  
Prof. Dr., 39120 Magdeburg, DE; Neubert, Klaus,  
Prof. Dr., 06120 Halle, DE

(74) Vertreter:  
Koepe & Partner Patentanwälte, 80538 München

(72) Erfinder:  
Ansorge, Siegfried, Prof. Dr., 39291 Hohenwarthe,  
DE; Gollnick, Harald, Prof. Dr., 39120 Magdeburg,  
DE; Lendeckel, Uwe, Dr., 39120 Magdeburg, DE;  
Neubert, Klaus, Prof. Dr., 06120 Halle, DE; Reinhold,  
Dirk, Dr., 39120 Magdeburg, DE; Vetter, Robert, Dr.,  
39120 Magdeburg, DE

(56) Entgegenhaltungen:  
WO 01 89 569 A1  
BIOSIS-Abstr 1998:292458 zu Vetter R. [u.a.]: DNA  
synthesis in cultured human keratinocytes and  
HaCaT keratinocytes in reduced by specific  
inhibititon of dipeptidylpeptidase iV (CD26)  
activity. In: Journal of Dermatological Science,  
1988, Vol. 16, No. Suppl. 1, S. 583;  
Medline-Abstr. 84124029 Thestrup-Petersen K.  
[u.a.]: Bestatin therapy of patients with atopic  
dermatites. In: Acta Dermato-Venereologica, 1983,  
VI. 63, No. 6, S. 549-52;  
WO 9807421 als WPIDS-Abstr. 1998-168882 [15];

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Kombinierte Verwendung der Inhibitoren von Enzymen mit Aktivitäten der Aminopeptidase N und der Dipeptidylpeptidase IV und pharmazeutischen Zubereitungen daraus zur Therapie und Prävention dermatologischer Erkrankungen mit folliculären und epidermalen Hyperkeratosen und einer verstärkten Keratinozytenproliferation

(57) Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Hemmung der für die Proliferation notwendigen DNA-Synthese von Keratinozyten durch die gleichzeitige und gemeinsame Wirkung von Inhibitoren der von diesen Zellen exprimierten Alanyl-Aminopeptidase und Dipeptidylpeptidase IV. Die DNA-Synthese (Proliferation) humaner Keratinozyten wird in einem Ausmaß gehemmt, das durch die einzelne Applikation dieser Enzyminhibitoren nicht erreicht werden kann. Obgleich die genannten Inhibitoren letztendlich den gleichen Prozess, nämlich die DNA-Synthese (Proliferation) von Keratinozyten, beeinflussen, ist dieser Effekt bei einzelner Applikation der Inhibitoren nicht vollständig und nicht dauerhaft. Aus der funktionellen Überschneidung der enzymatischen Aktivitäten resultiert, wie unsere Daten zeigen, eine additive Hemmwirkung auf die DNA-Synthese. Unsere Erfahrung zeigt, dass zur Therapie und Prävention von dermatologischen Erkrankungen mit folliculären und epidermalen Hyperkeratosen und einer verstärkten Keratinozytenproliferation die gleichzeitige Applikation von Hemmstoffen der oben genannten Enzyme bzw. entsprechender Zubereitungen und Darreichungsformen daraus geeignet sind.

DE 101 55 093 A 1

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung beschreibt die Hemmung der für die Proliferation notwendigen DNA-Synthese von Keratinozyten durch die kombinierte Wirkung von Inhibitoren der Aminopeptidase N (APN, EC 3.4.11.2, CD13) und der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV, EC 3.4.14.5, CD26) im Ergebnis der simultanen oder zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgenden Applikation von jeweils spezifischen Inhibitoren dieser Enzyme oder ähnlich wirkender Enzyme auf der Basis von Aminosäurederivaten, Peptiden oder Peptidderivaten, durch welche die Proliferation (DNA-Synthese) von Keratinozyten supprimiert wird, mit dem Ziel einer gemeinsamen Wirkung.

[0002] Eine Reihe dermatologischer Erkrankungen gehen mit follikulären und epidermalen Hyperkeratosen und einer verstärkten Keratinozytenproliferation einher. Zu ihnen gehören sowohl entzündliche und nicht entzündliche epidermale Hyperproliferationszustände (z. B. congenitale Ichthyosen und Psoriasis), benigne und maligne umschriebene epidermale clonale Expansionen (z. B. Warzen, Condylome, aktinische Keratosen/Präcancerosen), benigne und maligne follikuläre Hyperproliferationszustände (z. B. Keratosis follicularis) als auch benigne und maligne epitheliale Adnextumoren und primäre und reaktive Nagelzellhyperproliferationen. Eine Detailinformation dazu ist in Tabelle 1 beigefügt.

[0003] Peptidasen wie die Dipeptidylpeptidase IV und die Aminopeptidase N oder ähnlich wirkende Enzyme sind für die Regulation bzw. Modulation von Wechselwirkungen zwischen Zellen besonders interessant, da sie u. a. als Ektoenzyme in der Plasmamembran der Zellen lokalisiert sind, Interaktionen mit anderen extrazellulären Strukturen eingehen, peptiderge Botenstoffe durch enzymkatalysierte Hydrolyse aktivieren bzw. inaktivieren und dadurch wichtig für die Zell-Zell-Kommunikation sind [Yaron A, et al.: Proline-dependent structural and biological properties of peptides and proteins. Crit Rev Biochem Mol Biol 1993; 28: 31-81; Vanhoof G, et al.: Proline motifs in peptides and their biological processing. FASEB J 1995; 9: 736-744].

[0004] Es ist gezeigt worden, dass im Prozess der Aktivierung und klonalen Expansion von Immunzellen, insbesondere von T-Lymphozyten, membranständige Peptidasen wie DP IV oder APN eine Schlüsselrolle spielen [Fleischer B: CD26 a surface protease involved in T-cell activation. Immunology Today 1994; 15: 180-184; Lendeckel U, et al.: Role of alanyl aminopeptidase in growth and function of human T cells. International Journal of Molecular Medicine 1999; 4: 17-27; Riemann D, et al.: CD13 - not just a marker in leukemia typing. Immunology Today 1999; 20: 83-88]. Verschiedene Funktionen Mitogen-stimulierter mononukleärer Zellen (MNZ) oder angereicherter T-Lymphozyten wie DNA-Synthese, Produktion und Sekretion von immunstimulierenden Zytokinen (IL-2, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ ) und Helferfunktionen für B-Zellen (IgG- und IgM-Synthese) können in Gegenwart von spezifischen Inhibitoren der DP IV oder der APN gehemmt werden [Schön E, et al.: The dipeptidyl peptidase IV, a membrane enzyme involved in the proliferation of T lymphocytes. Biomed. Biochim. Acta 1985; 2: K9-K15; Schön E, et al.: The role of dipeptidyl peptidase IV in human T lymphocyte activation. Inhibitors and antibodies against dipeptidyl peptidase IV suppress lymphocyte proliferation and immunoglobulin synthesis in vitro. Eur. J. Immunol. 1987; 17: 1821-1826; Reinholt D, et al.: Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV induce secretion of transforming growth factor  $\beta$ 1 in PWM-stimulated PBMNC and T cells. Immunology 1997; 91: 354-360; Lendeckel U, et al.: Induction of the membrane alanyl aminopeptidase gene and surface expression in human T-cells by mitogenic activation. Biochem. J. 1996; 319: 817-823; Kähne T, et al.: Dipeptidyl peptidase IV: A cell surface peptidase involved in regulating T cell growth (Review). Int. J. Mol. Med. 1999; 4: 3-15; Lendeckel U, et al.: Role of alanyl aminopeptidase in growth and function of human T cells (Review). Int. J. Mol. Med. 1999; 4: 17-27]. Es ist bereits bekannt, daß die Behandlung von Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßung durch Hemmung der auf Immunzellen lokalisierten Dipeptidylpeptidase IV mit Hilfe von synthetischen Inhibitoren möglich ist (z. B. EP 764151 A1, WO 09529691, EP 731789 A1, EP 528858).

[0005] Der Erfundung liegt der überraschende Befund zugrunde, dass die gleichzeitige Wirkung von Inhibitoren der auf bzw. in Keratinozyten exprimierten Dipeptidylpeptidase IV/CD26 und Aminopeptidase N/CD13 oder ähnlicher Enzyme, die Proliferation (DNA-Synthese) dieser Zellen in einem Ausmaß hemmt, das durch die einzelne Applikation dieser Enzyminhibitoren bei der gegebenen Dosierung nicht erreicht werden kann. Obgleich die genannten Inhibitoren letztendlich die gleichen Prozesse, nämlich die DNA-Synthese und damit die Proliferation der Keratinozyten, beeinflussen, ist dieser Effekt bei einzelner Applikation der Inhibitoren schwächer ausgeprägt und nicht dauerhaft. Wegen der funktionalen Überschneidung der enzymatischen Aktivitäten der genannten Enzyme resultiert, wie unsere Daten zeigen, eine additive und bei niedrigeren Konzentrationen eine superadditive Hemmwirkung auf DNA-Synthese und Proliferation aus der gleichzeitigen Hemmung beider Enzyme.

[0006] Unsere Erfindung zeigt, dass zur Therapie und zur Prävention von sowohl entzündlichen und nicht entzündlichen epidermalen Hyperproliferationszuständen (z. B. congenitale Ichthyosen und Psoriasis), benignen und malignen umschriebenen epidermalen clonalen Expansionen (z. B. Warzen, Condylome, aktinische Keratosen/Präcancerosen), benignen und malignen follikulären Hyperproliferationszuständen (z. B. Keratosis follicularis) als auch benignen und malignen epithelialen Adnextumoren und primären und reaktiven Nagelzellhyperproliferationen für deren Entstehung die Proliferation und die Aktivierung von epidermalen und follikulären Keratinozyten sowie von Keratinozyten der Übergangsschleimhautzone eine zentrale Bedeutung hat, die gleichzeitige Applikation von Hemmstoffen der DP IV und der APN oder ähnlicher Enzyme bzw. entsprechender Zubereitungen und Darreichungsformen daraus geeignet sind.

[0007] Neben Keratinozyten spielen auch T-Lymphozyten bei entzündlichen Erkrankungen der Haut, insbesondere bei Autoimmunerkrankungen wie der Psoriasis, eine zentrale Rolle. T-Zellen exprimieren wie Keratinozyten die hier behandelten Peptidasen DP IV und APN. Daraus folgt, dass der therapeutische Effekt, der hier für den Zelltyp Keratinozyten beansprucht bzw. geschützt wird, durch die Beeinflussung der T-Zellen weiter verstärkt wird (siehe Patentanmeldung AZ 10025464.0; Kombinierte Verwendung von Enzyminhibitoren und pharmazeutischen Zubereitungen daraus zur Therapie von Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Multiple Sklerose, Insulin-abhängiger Diabetes mellitus (IDDM), Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Psoriasis, Neurodermitis, Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, Vaskulitis, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen oder autoimmun hämolytische Anämie, sowie bei Transplantation und Tumorerkrankungen).

[0008] Im einzelnen liegen der Erfindung die Befunde zugrunde, dass die DNA-Synthese von HaCaT-Keratinozyten

durch die simultane Administration von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und der Aminopeptidase N in additiver und bei kleineren Konzentrationen in superadditiver Weise inhibiert wird.

[0009] Die oben genannten Erkrankungen werden bisher topisch mit antiproliferativen und differenzierenden Substanzen (Salizylsäure, Harnstoff, endogene und synthetische Retinoide, Vitamin D3-Derivate, Kortikosteroide) sowie systemisch mit z. T. immunsuppressiven und antiproliferativen Präparaten (z. B. Cyclosporin A, Kortikosteroide, Retinoide) behandelt. Insbesondere bei der systemischen Anwendung treten häufig unerwünschte Nebenwirkungen auf. Der kombinierte Einsatz von DP IV- und APN-Inhibitoren würde bei den genannten Erkrankungen eine neuartige, voraussichtlich sehr effektive, möglicherweise kostengünstige Therapieform und einen wertvollen alternativen Bestandteil der bestehenden Therapiekonzepte darstellen.

[0010] Die erfundungsgemäß applizierten Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und der Aminopeptidase N oder ähnlicher Enzyme können in pharmazeutisch anwendbaren Formulierungskomplexen als Inhibitoren, Substrate, Pseudosubstrate, inhibitorisch wirkende Peptide und Peptidderivate sowie als Antikörper dieser Enzyme zur Anwendung kommen. Bevorzugte Inhibitoren sind beispielsweise für die DP IV Xaa-Pro-Dipeptide, entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäurediarylester und deren Salze, Xaa-Xaa-(Irp)-Pro-(Xaa)<sub>n</sub>-Peptide (n = 0-10), entsprechende Derivate und deren Salze bzw. Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine α-Aminosäure/Iminosäure bzw. ein α-Aminosäurederivat/Iminosäurederivat, vorzugsweise N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Isoleucin, L-Valin, L-Tryptophan L-Prolin ist und als Amidstruktur cyclische Aminc, z. B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate. Derartige Verbindungen und deren Herstellung wurden in einem früheren Patent beschrieben (K. Neubert et al. DD 296 075 A5). Bevorzugte Inhibitoren für die Alanyl-Aminopeptidase sind Bestatin (Ubenimex), Actinonin, Probestin, Phebestin, RB3014 oder Leuhistin.

[0011] Die Inhibitoren werden simultan mit bekannten Trägerstoffen verabreicht. Die Verabreichung erfolgt einerseits als topische Applikation in Form von z. B. Cremes, Salben, Pasten, Gelen, Lösungen, Sprays, Liposomen, Schüttelmixturen, Hydrokolloidverbänden, Pflaster und ähnliche neue Trägersubstrate, Jet-Injektion bzw. anderen dermatologischen Grundlagen/Vehikeln einschließlich instillativer Applikation und andererseits als systemische Applikation zur oralen, transdermalen, intravenösen, subcutanen, intracutanen, intramuskulären Anwendung in geeigneten Rezepturen bzw. in geeigneter Galenik.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

**epidermale Hyperproliferationszustände**

5	<b>z. B. nicht entzündlich</b>	<b>z. B. entzündlich</b>
10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- congenitale Ichthyosen</li> <li>- acquirierte Ichthyosen (paraneoplast.)</li> <li>- Palmoplantarikeratosen</li> <li>- congenital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis und Subtypen einschließlich Nägel und Haare</li> <li>- Lichen ruber und Subtypen</li> <li>- Parapsoriasis-Gruppe</li> <li>- Keratosis lichenoides</li> <li>- Lichen simplex chronicus + reaktive lichenoide</li> </ul>
15	<ul style="list-style-type: none"> <li>- erworben/paraneoplast.</li> <li>- M. Darier</li> <li>- Epidermale Naevi</li> <li>- Cutis rhomboidalis nuchae</li> <li>- Acanthosis nigricans</li> <li>- Pachydermie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperproliferationen (z. B. atopische Dermatitis)</li> <li>- Lichenoide Reaktionen bei GvHD</li> <li>- ILVEN-Naevus</li> <li>- Lupus erythematos chron. disc./SCLE/SLE</li> <li>- Pityriasis rubra pilaris</li> <li>- M. Grover</li> <li>- Vitiligo</li> <li>- mit Hyperproliferation von Keratinozyten einhergehende Erythrodermien</li> </ul>
20		
25	<b>umschriebene epidermale clonale Expansion</b>	
	<b>benigne</b>	<b>maligne</b>
30	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV-assoziiert (Warzen/Condylome)</li> <li>- seborrhoische Keratosen</li> <li>- Hidroakanthome/Porome</li> <li>- Epidermalzysten</li> <li>- Milien</li> <li>- M. Gottron</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV-assoziierte Tumoren</li> <li>- aktinische Keratosen/Präcancerosen</li> <li>- M. Bowen + Bowen-CA</li> <li>- M. Paget + Paget-CA</li> <li>- Plattenepithel-CA</li> <li>- Merkelcell-CA</li> </ul>
35		

**follikuläre Hyperproliferationszustände**

40	<b>benigne</b>	<b>maligne</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keratosis follikularis</li> <li>- follikuläre Hyperkeratosen</li> <li>- Ulerythema ophryogenes</li> <li>- Hypertrichosen</li> <li>- Trichilemmalzysten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Haarsfollikelzelltumoren</li> <li>- Proliferierende Trichilemmalzysten</li> <li>- Mischtumoren</li> </ul>
45		

**epithelialie Adnextumoren**

50	<b>benigne</b>	<b>maligne</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Porom</li> <li>- syringoductale Tumoren</li> <li>- Hidraadenome</li> <li>- Spiradenome</li> <li>- Cylindrome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ekkrine/apokrine CA's und Subtypen</li> </ul>
55		

**primäre und reaktive Nagelzellhyperproliferation**

60	<b>erworben</b>	<b>nicht infektiös</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- congenital</li> <li>z. B. Pachyonychia</li> </ul>

65

## Ausführungsbeispiel 1

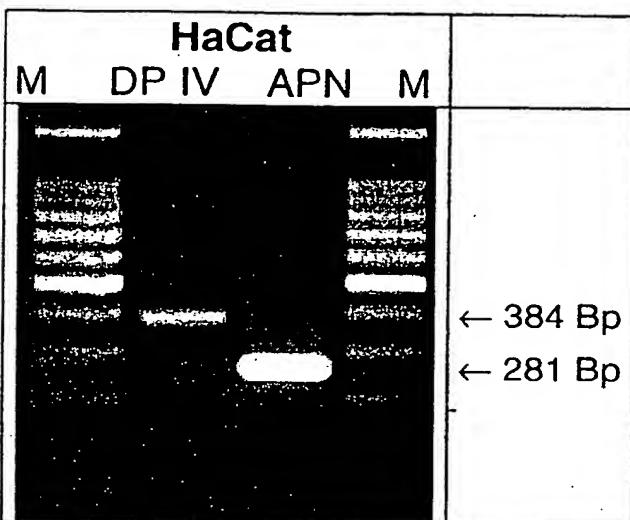
Inhibition der DNA-Synthese humaner Keratinozyten (HaCaT-Zelllinie) durch Inkubation mit synthetischen Inhibitoren der DP IV und der APN

[0012] Unsere Untersuchungen zeigen, dass die DNA-Synthese humaner HaCaT-Keratinozyten durch die simultane Administration von Inhibitoren der DP IV (Lys[Z(NO<sub>2</sub>)]-thiazolidid = I49) und APN (Actinonin) in additiver und bei kleineren Konzentrationen auch in superadditiver Weise gehemmt wird.

[0013] Die humane Keratinozytenzelllinie HaCat, welche als Zellmodell für die Psoriasis akzeptiert ist, exprimiert DP IV und APN. Die Enzymaktivität der DP IV von vitalen Zellen beträgt  $30,2 \pm 5$  pkat/ $10^6$  Zellen, die der APN beträgt  $90 \pm 4$  pkat/ $10^6$  Zellen. Entsprechend ist die mRNA von APN und DP IV auf diesen Zellen nachweisbar (Abb. 1).

Abb. 1

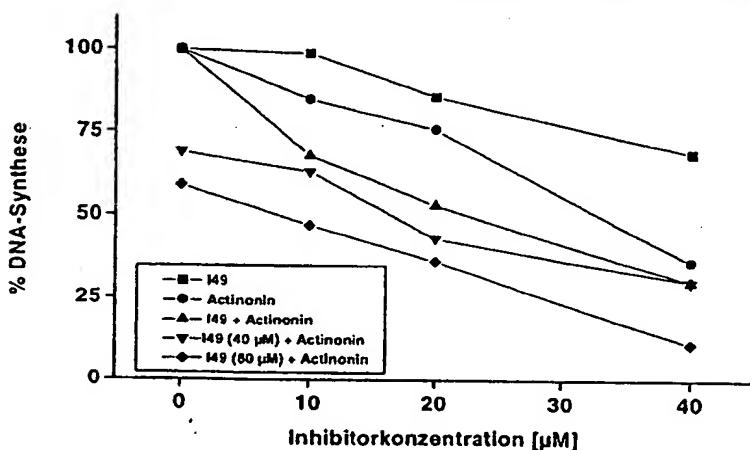
Nachweis der mRNA-Expression von DP IV und APN auf HaCaT-Keratinozyten mittels RT-PCR



[0014] HaCaT-Zellen wurden 48 h mit den oben genannten Inhibitoren inkubiert und anschließend über die Messung der  $^3$ H-Thymidin-Inkorporation die DNA-Synthese bestimmt, wie bei Reinhold et al. beschrieben (Reinhold D et al.: Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV induce secretion of transforming growth factor  $\beta$ 1 in PWM-stimulated PBMNC and T cells. Immunology 1997; 91: 354–360). Abb. 2 zeigt die dosisabhängige Hemmung der DNA-Synthese.

Abb. 2

Synergistischer und dosisabhängiger Effekt von Inhibitoren der DP IV (I49) und der Aminopeptidase N (Actinonin) auf die DNA-Synthese humaner HaCaT-Keratinozyten



[0015] Die Zellen wurden über 48 Stunden mit den angegebenen Konzentrationen der Inhibitoren inkubiert. Anschließend wurde dem Kulturmedium  $^3$ H-Methyl-Thymidin zugesetzt und nach weiteren 6 Stunden die in die DNA eingesetzte Menge an  $^3$ H-Thymidin gemessen.

## Patentansprüche

1. Verwendung von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) sowie von Enzymen mit gleicher Substratspezifität (DP IV-analoge Enzymaktivität) in Kombination mit Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidase (Aminopeptidase N, APN) bzw. Enzymen gleicher Substratspezifität (APN-analoge Enzymaktivität) zur additiven bzw. superadditiven Hemmung von Aktivierung und Proliferation (DNA-Synthese) humaner epidermaler und follikulärer Keratinozyten sowie solcher der Übergangszone von Haut zu Schleimhaut.
2. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Inhibitoren der DP IV bevorzugt Xaa-Pro-Dipeptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäure bzw. seitenketteneschütztes Derivat), entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäurediarylester, Dipeptidboronsäuren (z. B. Pro-boro-Pro) und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)<sub>n</sub>-Peptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäure, n = 0–10), entsprechende Derivate und deren Salze, Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine  $\alpha$ -Aminosäure bzw. ein seitenketteneschütztes Derivat, vorzugsweise N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Isoleucin, L-Valin, L-Tryptophan, L-Prolin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z. B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate fungieren, Tryptophan-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure-derivate (TSL) und (2s,2s,2s)-2-[2'-(2"-amino-3"-(indol-3"-yl)-1"-oxopropyl]-1',2',3',4'-tetrahydro-6',8'-dihydroxy-7-methoxyisochinol-3-yl-carbonyl-amino]-4-hydromethyl-5-hydropentansäure (TMC-2A) sind.
3. Verwendung nach Anspruch 1, worin Aminosäureamide, z. B. N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin-thiazolidid-, -pyrrolidid und -piperidid sowie das entsprechende 2-Cyanothiazolidid-, 2-Cyanopyrrolidid- und 2-Cyanopiperididerivat bevorzugt als DP IV-Inhibitoren eingesetzt werden.
4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei als Inhibitoren der APN bevorzugt Actinon Leuhistin, Phebestin, Amastatin, Bestatin, Probestin,  $\beta$ -Aminothiole,  $\alpha$ -Aminophosphinsäuren,  $\alpha$ -Aminophosphinsäurederivate, vorzugsweise D-Phe- $\Psi$ [PO(OH)-CH<sub>2</sub>]-Phe-Phe und deren Salze fungieren.
5. Verwendung von Inhibitorkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Vorbeugung und Therapie von sowohl entzündlichen und nicht entzündlichen epidermalen Hyperproliferationszuständen (z. B. congenitale Ichthyosen und Psoriasis), benignen und malignen umschriebenen epidermalen clonalen Expansionen (z. B. Warzen, Condylome, aktinische Keratosen/-Präcancerosen), benignen und malignen Hyperproliferationszuständen (z. B. Keratosis follicularis) als auch benignen und malignen epithelialen Adnexitumoren und primären und reaktiven Nagelzellhyperproliferationen.
6. Pharmazeutische Zubereitungen, umfassend Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) oder DP IV-analoger Enzymaktivität in Kombination mit Inhibitoren eines der Enzyme Alanyl-Aminopeptidase (Aminopeptidase N, APN) bzw. Enzyme gleicher Substratspezifität (APN-analoge Enzymaktivität und in Kombination mit an sich bekannten Träger-, Zusatz- und/oder Hilfsstoffen.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, umfassend als Inhibitoren der DP IV bevorzugt Xaa-Pro-Dipeptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäure bzw. Seitenketteneschützte Derivate), entsprechende Derivate, vorzugsweise Dipeptidphosphonsäurediarylester und deren Salze, Xaa-Xaa-(Trp)-Pro-(Xaa)<sub>n</sub>-Peptide (Xaa =  $\alpha$ -Aminosäuren, n = 0–10), entsprechende Derivate und deren Salze bzw. Aminosäure (Xaa)-amide, entsprechende Derivate und deren Salze, wobei Xaa eine  $\alpha$ -Aminosäure bzw. Seitenketteneschütztes Derivat, vorzugsweise N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-Lysin, L-Isoleucin, L-Valin, L-Tryptophan, L-Prolin ist und als Amidstruktur cyclische Amine, z. B. Pyrrolidin, Piperidin, Thiazolidin und deren Derivate fungieren.
8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, umfassend als Inhibitoren der DP IV vorzugsweise Aminosäureamide, z. B. N<sup>ε</sup>-4-Nitrobenzyloxy-carbonyl-L-Lysinthiazolidid, -pyrrolidid und -piperidid sowie das entsprechende 2-Cyanothiazolidid-, 2-Cyanopyrrolidid- und 2-Cyanopiperididerivat.
9. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6 umfassend als Inhibitoren der APN vorzugsweise Actinoin, Leuhistin, Phebestin, Amastatin, Bestatin, Probestin,  $\beta$ -Aminothiole,  $\alpha$ -Aminophosphinsäuren,  $\alpha$ -Aminophosphinsäurederivate, bevorzugt D-Phe- $\Psi$ [PO(OH)-CH<sub>2</sub>]-Phe-Phe und deren Salze.
10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, umfassend zwei oder mehrere der Inhibitoren der DP IV bzw. DP IV-analoger Enzymaktivität, der APN bzw. APN-analoger Enzymaktivität in räumlich getrennter Formulierung in Kombination mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen zur gleichzeitigen oder zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgenden Verabreichung mit dem Ziel einer gemeinsamen Wirkung.
11. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Ansprüche 6 bis 10 für die systemische Anwendung zur oralen, transdermalen, intravenösen, subcutanen, intracutanen, intramuskulären, rektalen, vaginalen oder sublingualen Applikation zusammen mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.
12. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Ansprüche 6 bis 10 für die topische Anwendung in Form von z. B. Cremes, Salben, Pasten, Gelen, Lösungen, Sprays, Liposomen, Schüttelmixturen, Hydrokolloidverbänden bzw. anderen dermatologischen Grundlagen/ Vehikeln, einschließlich instillativer Applikation.

60

65